WACHSTUMSHORMONAUSSCHÜTTUNG NACH AMPHETAMIN BEI NORMALEN PERSONEN UND BEI PATIENTEN MIT VERSCHIEDENEN PSYCHIATRISCHEN ERKRANKUNGEN

Beatrix Reim

1979

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 26 81 77

Aus der Psychiatrischen Klinik der

Universität München
Direktor: Prof. Dr.H. Hippius

Wachstumshormonausschüttung nach Amphetamin bei normalen Personen und bei Patienten mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Beatrix Reim

aus

München

München 1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.H.HIPPIUS
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.N.MATUSSEK
Dekan:	Prof.Dr.W.SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 22.2.1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Problemstellung und Ziel der Arbeit	8
Patientengut und Methodik	13
A) Patientengut	13
B) Das Medikament	17
C) Gang der Untersuchung	18
D) Methodik	19
1. Bestimmung des Wachstumshormons	19
2. Bestimmung des Blutzuckers	21
3. Bestimmung der psychopathologischen Daten	22
a) Das AMP System	22
b) Selbstbefindlichkeits-Fragebogen nach v. Zerssen	24
c) Die Hamilton Skala	26
d) Statistische Auswertung	27
Ergebnisse	28
Diskussion	38
Zusammenfassung	48
Literaturverzeichnis	50
Anhang	63

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535722_0049

Einleitung

Neuro- endokrinologische Untersuchungen bei psychischen Erkrankungen treten in letzter Zeit immer mehr in den Vordergrund des Interesses.

Untersuchungen über das Verhalten der Hypophysenvorderlappen-Hormone (HGH, ACTH, TRL, LH, FSH, TSH) unter physiologischen Bedingungen und ihre Stimulierbarkeit durch verschiedene Pharmaka lassen Rückschlüsse auf die neurale Regulation dieser Hormone und teilweise auf die daran beteiligten Überträgersubstanzen zu. Die Kontrollzentren, die für die neuro-endokrine Steuerung der Hypophysenhormone verantwortlich sind, liegen im Hypothalamus, im Mesencephalon und im limbischen System. Gerade diese Bereiche des Zentralnervensystems scheinen bei affektiven Psychosen (79) und bei der Schizophrenie (94) in ihrer Funktionsfähigkeit gestört zu sein.

Das Wachstumshormon HGH ist ein nicht glandotropes, peripher direkt wirkendes Peptidhormon des Hypophysenvorderlappens (102) und wird in spezifischen somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Morphologisch unterschiedliche wachstumshormonsezernierende Granula innerhalb dieser Zellen konnten elektronmikroskopisch nachgewiesen werden (50). Im Serum liegt HGH in ungebundener Form vor.

Beim erwachsenen Menschen beträgt der basale HGH-Spiegel, der unter Grundumsatzbedingungen gemessen wird 1 bis 5 ng/ml. Bei Neugeborenen liegt er mit 30 bis 180 ng/ml am höchsten und nimmt innerhalb der ersten drei Lebenswochen auf den für den Erwachsenen genannten Wert ab.

Eine Ausschüttung von HGH erfolgt durch eine Vielzahl von Stimuli. Gut dokumentiert ist der Anstieg des HGH-Plasmaspiegels während des normalen ungestörten Schlafes. Diese Ausschüttung von HGH ist unabhängig vom Tages/Nachtrhythmus und korreliert mit den Schlafperioden, die im EEG durch große, langsame Wellen charakterisiert sind ("slow wave sleep") (87, 97, 89).

Weitere Stimuli für eine HGH-Ausschüttung sind emotionale Belastungen (74, 35, 91), körperliche Anstrengung (91,76), physischer und durch Operationen bedingter Streß (91,76,103), bakterielle Endotoxine (Pyrogen) (46, 24), die Gabe von Vasopressin (36, 26) und die introvenöse Gabe von Arginin und einigen anderen Aminosäuren (47, 64). Viele Untersuchungen haben inzwischen die Erstbeobachtung von Roth et al (77) bestätigt, daß akute, symptomatische, insulininduzierte Hypoglykämie von einer HGH-Ausschüttung gefolgt ist, und daß diese Sekretion von der Hypoglykämie und nicht vom Insulin abhängig ist. Greenwood et al (37) fanden, daß Verabreichung von 0,025 E/kg von einem

definierten Anstieg des Plasma-HGH-Spiegels gefolgt sind. Glick (29) konnte zeigen, daß ein Blutzuckerabfall zwischen 20 und 30 mg/% in 30 Minuten in den meisten Fällen einen signifikanten Anstieg des Wachstumshormons provoziert. Andererseits stimuliert die Gabe von 2-Desoxy-D-Glukose die HGH-Sekretion (75, 68) und diese Tatsache ist zur Überprüfung der Hypophysenfunktion bei Patienten nützlich, die insulinunempfindlich sind (68). Sowohl für L-Dopa, den unmittelbaren Präkursor von Dopamin, wurde eine stimulierende Wirkung auf die Sekretion von HGH nachgewiesen (7, 20, 61, 12, 49) wie für 5-Hydroxytryptophan (5-HTP), einen Präkursor von Serotonin (44). Lal et al (52, 53) wiesen den stimulierenden Effekt von Apomorphin auf die HGH-Ausschüttung nach.

Der bereits erwähnten Tatsache, daß emotionale Belastungen die HGH-Sekretion stimulieren können, stehen die Beobachtungen von Powell et al (69) gegenüber, daß psychische Faktoren auch eine Rolle in der Hemmung der HGH-Sekretion zu spielen vermögen. Diese Studiengruppe fand, daß einige Kinder mit Mutterverlust-Syndrom (maternal deprivation syndrome) und Wachstumshemmung keine adäquate HGH-Sekretion im Insulintoleranztest (ITT) zeigten. Nach einer Besserung ihres psychischen Zustandes durch stationäre Therapie normalisierte sich die HGH-Sekretion und die Kinder begannen wieder zu wachsen. Einige der klinischen Zustands-

bilder fügten sich in das Syndrom der "anaklitischen Depression" ein, das von Spitz und Wolf bei Kindern im Zusammenhang mit Verlust der Mutter beobachtet wurde.

Diese Beobachtungen ließen die Arbeitsgruppe um Sachar überlegen, ob eine ähnliche Hemmung der HGH-Sekretion auch bei Erwachsenen mit Depression vorliegen könnte. Um diese Hypothese zu testen untersuchten sie zunächst die Stimulierbarkeit von HGH durch eine insulininduzierte Hypoglykämie bei depressiven Patienten (81) und fanden bei einigen ihrer Patienten ein Fehlen einer adäquaten HGH-Sekretion. Diese Beobachtung wurde inzwischen durch weitere Arbeiten der gleichen Forschergruppe (39, 82, 83) sowie durch die Arbeiten von Mueller et al (65) und von Caroll et al (10) bestätigt. Analog dazu fand sich bei einer Gruppe von endogen-depressiven Patienten eine inadäquate HGH-Sekretion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auf Wärmeexposition hin (87) und Takahashi et al (95) beobachteten das gleiche Phänomen der verminderten HGH-Stimulierbarkeit unter L-5-Hydroxytryptophan bei manisch depressiven Patienten. Sachar et al (83, 84) berichteten zunächst auch, daß die HGH-Sekretion auf Einnahme von 500 mg L-Dopa hin bei Patienten mit monopolarer Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen reduziert sei. Weitere Untersuchungen (39, 82) ergaben jedoch, daß die verminderte HGH-Stimulierbarkeit

auf L-Dopa bei depressiven Patienten eher im Zusammenhang mit der Menopause (die meisten monopolar depressiven Patienten in den beiden zuerst genannten Untersuchungen waren Frauen in der Menopause) als im Zusammenhang mit der Depression stand. Auch Stimulation mit Apomorphin erbrachte keinen Unterschied der HGH-Sekretion zwischen depressiven Patienten und normalen Kontrollpersonen (63). Im Gegensatz zu den Depressiven zeigen schizophrene Patienten eine normale HGH-Stimulierbarkeit durch insulin-induzierte Hypoglykämie (96, 15).

Die inadäquate HGH-Sekretion verschiedener Gruppen von depressiven Patienten auf insulininduzierte Hypoglykämie, Gabe von 5-Hydroxytryptophan und Wärmestimulation wurde als Folge einer ungenügenden Aktivität von noradrenergen und/oder serotonergen Neuronen im Hypothalamus interpretiert.

Die HGH-Sekretion durch die Hypophyse wird nämlich wahrscheinlich in erster Linie durch zwei spezifische Hormone des Hypothalamus reguliert: Es handelt sich einmal um den GH-Releasing factor (GRF) analog anderen hypothalamischen Releasing factors wie TRH (Tyrotropin-Releasing-Hormone), CRF (Corticotropin-Releasing-factor), FRF (Follikel stimulating homone releasing factor) usw. Diese hypophysiotropen Hormone werden wahrscheinlich synthetisiert

und sezerniert von Neuronen, deren Zellkörper in den infundibulären Kernen des medialen, basalen Hypothalamus liegen und deren Phase direkt im Gebiet der Emminentia mediana (59) enden. Zum andern wurde ein Growth-Hormone Release Inhibiting-Hormone (GIF), auch Somatostatin genannt, aus dem Hypothalamus isoliert (9) und synthetisiert (9, 14). Es verhindert die Ausschüttung von HGH auf insulininduzierte Hypoglykämie hin und beeinträchtigt die Ausschüttung von Thyrotropin durch Thyrotropin Releasing-Homone (TRH) (40).
Obwohl die genaue Lokalisation von GRF und GIF im Hypothalamus unbekannt ist, bestehen Anhaltspunkte dafür, daß beide Hormone in den ventromedialen Kernen und in der Emminentia mediana vorhanden sind (48).

Während das Zusammenwirken von GRF und GIF noch weitgehend unbekannt ist, bestehen sichere Hinweise dafür, daß die biogenen Amine Nor-Adrenalin, Dopamin und Serotonin an der zentralen Regulation der beiden Hypothalamushormone beteiligt sind (59, 1). Diese biogenen Amine, die als mögliche Neurotransmitter im Gehirn gelten, liegen in hoher Konzentration medial basal im Hypothalamus vor. Bereits die Arbeit von Blackard und Heidingsfelder (6), die fanden, daß Hypoglykämie induzierte HGH-Sekretion durch eine Alpha-adrenerge Blockade mit Phentolamin unterdrückt wird, machte eine Beteiligung von Nor-Adrenalin

bei der HGH-Regulation wahrscheinlich. Inzwischen konnte gezeigt werden, daß auch die HGH-Sekretion auf andere Stimuli wie körperliche Belastung (42) und Vasopressin (43) durch Phentolamin verändert werden kann. Die spezifische Rolle von Nor-Adrenalin wird durch die Befunde von Lal et al (51) bestätigt, die fanden, daß Clonidin, das selektiv zentrale noradrenerge Rezeptoren stimuliert, eine HGH-Ausschüttung induziert. Die bereits erwähnte Tatsache, daß L-Dopa, ein Präkursor von Dopamin und Nor-Adrenalin, eine HGH-Sekretion bewirkt, ist mit einer Rolle von beiden genannten Aminen im Regulationsmechanismus von HGH vereinbar. Daß es sich dabei spezifisch auch um Dopamin handelt, beweist die Tatsache, daß Apomorphin, das direkt nur dopaminerge Rezeptoren stimuliert, ebenfalls zu einem Anstieg von HGH im Serum führt (52). L-Dopa berührt aber auch den Stoffwechsel von Serotonin. Den Schluß, daß auch dieses biogene Amin am Regulationsmechanismus von HGH beteiligt ist, läßt die Arbeit von Bivens et al (5) zu: Hypoglykämie induzierte HGH-Ausschüttung konnte durch Verabreichung der Serotonin-Antagonisten Cyproheptadin und Methysergid signifikant reduziert werden. Noch ist nicht exakt bekannt, an welcher Stelle die biogenen Amine in den HGH-Regulationsmechanismus eingreifen. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß sie im Hypothalamus über eine Ausschüttung der genannten hypothalamischen Hormone wirken (59,1). Siehe auch Abb. 2 und 4 aus der Arbeit von Martin et al (59).

Problemstellung und Ziel der Arbeit

Den beiden Katecholaminen Dopamin und Noradrenalin ähnelt in seiner Struktur Amphetamin, aber das Fehlen von Hydroxylgruppen am Phenylrest ermöglicht es, daß Amphetamin die Bluthirnschranke passieren kann. Somit wirkt Amphetamin auf das zentrale Nervensystem. Von diesen Wirkungen sei insbesondere die starke analeptische Wirkung erwähnt. Die psychischen Effekte sind abhängig von Dosis, psychischem Zustand und Persönlichkeit des Probanden und bestehen hauptsächlich in Wachsamkeit, Munterkeit, einem herabgesetzten Gefühl für Müdigkeit, einer Stimmungsanhebung mit gesteigerter Initiative, einem gesteigerten Selbstvertrauen und gesteigerter Konzentrationsfähigkeit. Oft kommt es zu Euphorie, einem Anstieg der motorischen Aktivität und der sprachlichen Aktivität (11). Wenn genügend hohe Dosen gegeben werden, kommt es zu psychotischen Erscheinungen, die dem Bild einer akuten paranoischen Schizophrenie gleichen (87). Diese Erscheinungen können auftreten bevor Schlafentzug zu einem wichtigen Faktor wird (90). Amphetamin ermöglicht es Schlaf zu unterdrücken. Dabei wird rapid eye movement sleep (REM) auf ungefähr 9% - also weniger als die Hälfte seines normalen Anteils an der gesamten Schlafzeit - reduziert. Weitere zentrale Wirkungen sind eine Stimulation des zentralen Atemzentrums und die Fähigkeit, den depressiven Effekt der Barbiturate auf die

Formatio reticularis umzukehren (11). Seine zentrale Wirkung ist abhängig vom Vorhandensein kleiner Mengen der Katecholamine Noradrenalin und Dopamin (70). Es setzt Noradrenalin und Dopamin aus extragranulären Strukturen frei (25).

Es wird vermutet, daß dabei neusynthetisierte, funktionell verfügbare Katecholamine aus einem Pool verwendet werden (30). Weiterhin verhindert Amphetamin die Aufnahme der biogenen Amine an den Membranen der Nervenendigungen (31, 78) und hemmt wahrscheinlich die Gehirnmonoaminooxydase (30), wobei es selbst aufgrund seiner chemischen Struktur (Vorhandensein einer Methylgruppe am Alpha-C-Atom) gegen die Wirkung der Monoaminooxydase geschützt ist. Es scheint auch einen Einfluß auf serotonerge Neuronen auszuüben (100, 99). Dieser Einfluß von Amphetamin auf die biogenen Amine Noradrenalin, Dopamin und Serotonin im Gehirn und der bereits erwähnte Einfluß der gleichen Amine auf die hypothalamische Regulation von HGH waren für uns die Gründe zu untersuchen, ob Amphetamin eine HGH Ausschüttung bei gesunden Kontrollpersonen bewirkt, zumal ein signifikanter HGH-Anstieg nach Gabe von Methylamphetamin bereits beobachtet wurde (4). Dabei zeigten weitere Untersuchungen (73), daß die Methylamphetamin-induzierte HGH-Ausschüttung durch Vorbehandlung mit Thymoxamin (Alpha-Blocker) oder Propranolol (Beta-Blocker) noch gesteigert werden kann.

Ergänzend zu dieser Frage interessierte uns der Einfluß von Geschlecht und Alter auf eine mögliche HGH Stimulierbarkeit durch Amphetamin. Es hatte sich nämlich gezeigt, daß das Geschlecht und insbesondere der Östrogenspiegel beim weiblichen Geschlecht einen Einfluß auf die durch L-Dopa und Insulin induzierte Hypoglykämie induzierte HGH-Ausschüttung haben (23, 82). Dagegen scheint das Alter auf die durch verschiedene Stimuli induzierte HGH Ausschüttung keinerlei Einfluß auszuüben, wie sich aus der bereits zitierten Arbeit von Sachar (82) ablesen läßt, die durch die Beobachtungen von Dudl et al (19) ergänzt wird, die besagen, daß die Plasma-HGH-Spiegel nach Argininfusion sich mit zunehmendem Alter nicht signifikant änderten.

Zuerst sollte geprüft werden, ob und in welcher Dosierung De-Amphetamin bei gesunden Probanden zu einer HGH-Ausschüttung führt. Ferner schien uns die Frage besonders interessant, ob sich in der Amphetamin-induzierten HGH-Ausschüttung bei Depressiven, Schizophrenen, Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen und Normalpersonen Unterschiede ergeben würden. Sowohl die pharmakologischen Eigenschaften von Amphetamin, das wie erwähnt die biogenen Amine Noradrenalin, Dopamin und Serotonin beeinflusst, als auch die hypothalamische HGH-Regulation, an der wie ebenfalls bereits ausgeführt die genannten Amine beteiligt

sind, berühren nämlich zwei gängige Hypothesen psychiatrischer Erkrankungen: Zum einen die "Norepinephrine Hypothesis of affective disorders" (86, 60) und zum andern die "Dopamin Hypothesis of schizophrenia" (93,62,71,90).

Letztere Hypothese besagt folgendes: Da viele Symptome einer Amphetaminpsychose, die einer akuten paranoiden Schizophrenie sehr ähnelt, auf eine zentrale Dopaminausschüttung zurückzuführen sind und da die meisten Neuroleptika zentrale Dopaminrezeptoren blockieren, seien die Symptome der Schizophrenie auf einen abnormen Anstieg der Dopaminausschüttung im Gehirn zurückzuführen. Die Wirkungen dieses Anstiegs würden durch partielle Blockade am Rezeptor vermindert. Diese Hypothese ist nicht unumstritten (15). Andere Autoren (92, 34) nehmen über die Überaktivität des dopaminergen Systems im Gehirn hinaus noch eine Minderaktivität des serotonergen Systems an ("The 5-HT/Dopamin imbalance hypothesis of schizophrenia").

Arbeiten der Studiengruppe um Maas und Fawcett ergaben, daß Petienten, die eine Besserung ihrer Depression während der Gabe von Dextroamphetamin (10-15 mg 2 x täglich für 3 oder 4 Tage) zeigten, besser auf eine antidepressive Behandlung mit Imipramin oder Desmethylimipramin reagierten als Patienten, die keinerlei Besserung ihrer Depression auf Amphetamingabe hin zeigten, andererseits aber auf

Amitryptilin mit keiner Besserung ihres psychischen Zustandes reagierten (22). Diese Ergebnisse veranlassten uns auf Amphetamin-bedingte psychische Reaktionen bei der depressiven Patientengruppe und auf ihre mögliche Korrelation zur Amphetamin-induzierten HGH-Ausschüttung zu achten. Die bereits erwähnte Theorie, daß sowohl die Amphetamin-psychose wie bestimmte Formen der Schizophrenie durch eine Überaktivität des dopaminergen Systems im Gehirn bedingt sein könnten, ließ uns unser Augenmerk darauf richten, ob bei schizophrenen Patienten unter Amphetamingabe es zu einer Symptomprovokation kommen würde. Aus dem bisher Gesagten geht außerdem hervor, daß die Patienten von allen Psychopharmaka, die in die genannten Vorgänge eingreifen könnten, eine bestimmte Zeit frei sein mußten: 4 Wochen frei von Neuroleptika und Mao-Hemmern, 2 Wochen frei von Thymoleptika, 3 Tage frei von Minor Tranquilizern.

Patientengut und Methodik

A) Patientengut

Die Untersuchung wurde mit insgesamt 52 Personen durchgeführt. Alle wurden über die Untersuchung aufgeklärt und ihr Einverständnis wurde eingeholt. Normalpersonen und Patienten waren körperlich gesund, insbesondere wurde darauf geachtet, daß kein Diabetes mellitus und keine arterielle Hypertension vorlagen.
Das Körpergewicht der untersuchten Personen durfte 25% des Idealgewichtes nicht übersteigen.
Personen deren HGH-Ausgangswert über 5 ng/ml lag, wurden von der Studie ausgeschlossen.
Die 52 untersuchten Personen gehörten folgenden Gruppen an:

I. 21 Normalpersonen

Von diesen Normalpersonen waren 9 weiblichen und 12 männlichen Geschlechts. Ihr Durchschnittsalter lag bei 37,2 $\pm$ 12,6 Jahren. (Siehe Anhang, Tabelle 1).

II. 31 Patienten mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen (Depression, Schizophrenes Syndrom, chronischer Alkoholismus).

Alle diese Patienten waren in stationärer Beobachtung. Sie waren seit mindestens 4 Wochen frei von Neuroleptika und Monoaminooxydasehemmern, seit 2 Wochen frei von Thymoleptika und seit mindestens 3 Tagen frei von Minor Tranquilizern. Bei Bedarf wurde lediglich am Abend vor der Untersuchung Chloralhydrat gegeben. Die Diagnose wurde von 2 unabhängig voneinander arbeitenden Psychiatern der Klinik gestellt. Sie entsprach der ICD-8 der WHO (World Health Organisation, International Classification of Diseases, 8. Revision, Geneva, 1972).
Die psychiatrischen Befunde bei jedem Patienten wurden mit dem AMP-System (2, zu den einzelnen Untersuchungsmethoden wird in dem Kapitel Methodik näher eingegangen) erhoben. Die depressiven Patienten wurden zusätzlich nach der Hamilton Skala für Depression (41) und dem Selbstbefindlichkeitsfragebogen nach von Zerssen (105) am Tage vor und nach der Untersuchung untersucht.
Die 31 Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen gliederten sich in folgende Patientengruppen:

1. 17 depressive Patienten

Davon wiederum litten 7 Patienten, deren Altersdurchschnitt bei 37,1 ± 9,9 Jahren lag, unter reaktiven Depressionen, wobei 4 Patienten an depressiven Neurosen (ICD 300,4) und 3 Patienten an reaktiv-depressiven Psychosen (ICD 298,0) erkrankt waren. Dieser Gruppe standen 9 endogendepressive Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 53,2 ± 9,2 Jahren gegenüber. Von diesen Patienten wiederum litten 5 an einer Involutionsdepression (ICD 296,0) und 4 an einer rezidivierenden monopolaren Depression (ICD 296,2).
Nur ein 64-jähriger Patient mit einer bipolaren Depression (ICD 296,3) in seiner depressiven Phase wurde in die Studie mit aufgenommen (siehe Anhang, Tabelle 2).
Reaktiv und endogen depressive Patienten unterschieden sich nicht im Bezug auf Schwere der Depression (bemessen nach der Hamilton Skala und der Selbstbefindlichkeitsskala) oder im Bezug auf das Auftreten von Erregungszuständen, Verlangsamung oder das Auftreten von Wahnvorstellungen. Reaktiv depressive Patienten zeigten einen klaren Bezug zu biographischen Ereignissen, die der Depression vorausgingen, und gaben keinerlei periodisch

auftretende depressive Episoden an. Andererseits ergab die Anamnese der endogen-depressiven Patienten keinerlei Hinweis auf derartige biographische Ereignisse und diese Patienten hatten mindestens 3 stationäre Aufenthalte wegen depressiver Episoden vor der jetzigen Episode, in der sie von uns getestet wurden, hinter sich, oder das Auftreten einer oder mehrerer depressiver Episoden lag nicht vor dem 48. Lebensjahr.

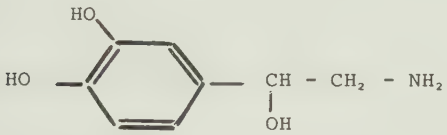
2. 14 schizophrene Patienten und chronische Alkoholiker

Diese Patientengruppe umfaßt 8 Patienten, deren Altersdurchschnitt bei 42,4 ± 14,1 Jahren lag, mit einem schizophrenen Syndrom, wobei 5 Patienten unter einer akuten paranoiden Schizophrenie (ICD 295,3) und 3 Patienten an einer chronischen Schizophrenie (ICD 295,6) litten. Die chronisch schizophrenen Patienten waren seit mehreren Jahren hospitalisiert, jedoch seit vielen Monaten frei von Neuroleptika.

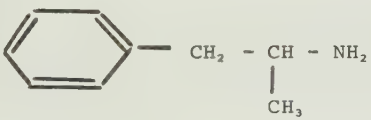
Diese Gruppe umfaßt außerdem 6 chronische Alkoholiker (ICD 303,2) mit einem Altersdurchschnitt von 45,7 ± 9,5 Jahren. Diese Patienten hatten eine mindestens zehnjährige Anamnese von schwerem Alkoholabusus, sie boten die Symptome der Sucht (Neigung zu Steigerung der Dosis, Auftreten von Entziehungssymptomen, Auftreten von Organschäden). Vor der Untersuchung waren sie mindestens seit 3 Monaten frei von Alkohol (siehe Anhang, Tabelle 3).

B) Das Medikament

Amphetamin ist das Racemat von Beta-Phenylisoprophylamin. Seine chemische Strukturformel sieht folgendermaßen aus:



Im Vergleich dazu die Strukturformel von Noradrenalin (Norepinephrin):



Für den klinischen Gebrauch steht Amphetamin als Amphetamin-Sulfat zur Verfügung. Das D-Isomer steht als Dextroamphetamin-Phosphat zur Verfügung.

C) Gang der Untersuchung

Die Untersuchung begann morgens um 8.30 Uhr. Die Versuchspersonen waren seit mindestens 12 Stunden nüchtern. Ein kurzer Venenkatheter (Braunüle) wurde in die Cubitalvene eingeführt. Innerhalb der ersten Stunde wurde 3 x Blut abgenommen zur Bestimmung 3er Nullwerte von HGH- und Blutzucker-Konzentration.
Danach wurde Detroamphetamin-Sulfat in einer Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht in einer Zeit von 100 sec. intravenös injiziert. D-Amphetamin Sulfat wurde in einer 0,1%igen Lösung verwendet (1 mg D-Amphetamin Sulfat/ml H_2O)

In den nächsten 150 Minuten wurden alle 15 Minuten 2-3 ml Blut zur Bestimmung von HGH und Blutzucker-Konzentraten entnommen (+15, +30, +45, +60, +75, +90, +105, +120, +150).

Zu diesen Zeitpunkten wurden außerdem Pulsfrequenz und arterieller Blutdruck (Methode nach RR) gemessen. Während der gesamten Untersuchungszeit waren die Versuchspersonen immer unter ärztlicher Beobachtung. Der Beobachter achtete auf evtl. auftretende, amphetamininduzierte psychische und körperliche Reaktionen. Die Blutproben für die HGH-Bestimmung wurden zentrifugiert, das Plasma eingefroren und bei -20°C gelagert.

D) Methodik

1. Bestimmung des Wachstumshormones

Die HGH-Konzentration im Serum wurde radioimmunologisch mit der Solid phase Technik nach CATT und TREGAR bestimmt (11). Dazu wurde ein HGH-Kit der Firma Abbot benützt. (HGH 125 Immunoassay^{TM}).

Eine radioimmunologische Bestimmung (Radioimmunoassay) eines Proteinhormons wurde erstmals 1960 für das Insulin angewandt (104). Diese Methode beruht grundsätzlich auf folgendem Prinzip:

Das Konzept der radioimmunologischen Bestimmung geht davon aus, daß ein Antikörper radioaktiv markiertes und nicht markiertes Antigen gleichstark bindet. Die Konzentration des markierten und nicht markierten Antigens in einer Lösung bestimmt demnach, wieviel markiertes und nicht markiertes Antigen an den Antikörper gebunden wird. Durch den Gebrauch verschiedener bekannter Mengen nicht markierten Antigens bei konstanter Konzentration von Antikörper und markiertem Antigen läßt sich eine Standardkurve aufstellen. Reagiert nun eine unbekannte Menge eines

Antigens aus einem Patientenserum in der gleichen Weise wie eine bekannte Menge, kann für die unbekannte Antigenmenge der Platz an der Kurve bestimmt und somit seine definitive Konzentration erhalten werden.

Bei allen Formen von Radioimmunoassay war die Trennung von freiem und Antikörper gebundenem markierten Antigen eine sehr aufwendige Prozedur. Deshalb entwickelten CATT und TREGAR (11) ein System, bei dem sowohl die Antigen-Antikörperreaktion als auch die Trennung von gebundenem und freiem markierten Antigen in einem Schritt erreicht werden kann: Die Solid-phase Technik. Diese Technik verwendet ein antikörperbeschichtetes Röhrchen um freies Antigen vom Antigen-Antikörperkomplex zu trennen. Einige nicht substitutierte Polymeren wie Polystyren und Polypropylen haben die Fähigkeit Antikörper zu adsorbieren. Ein an ein Polystyren- oder Polypropylen Röhrchen gebundener Antikörper wird, wenn er mit Antigen in Berührung kommt, markiertes und nicht markiertes Antigen im Verhältnis der jeweiligen Konzentration in der Lösung binden. Der Gebrauch eines Antikörpers in einem solchen Röhrchen erlaubt es, freies Antigen (markiert oder nicht markiert) nach Beendigung der Immunreaktion durch einfaches Waschen mit Wasser zu entfernen. Die Menge des an das Röhrchen gebundenen markierten Antigens kann dann durch einen automatischen Gammazähler bestimmt werden. Sie ist umgekehrt proportional der Menge nicht markierten Antigens in der

untersuchten bekannten oder unbekannten Lösung.
Als markiertes Antigen wird bei dieser Methode J^{125}-markiertes HGH benutzt. Die Antiseren werden durch Immunisation von Kaninchen erhalten.
Alle Blutproben jedes einzelnen Probanden wurden mit dem gleichen Kit von der Firma Abbot analysiert. Innerhalb jeden Kits differierten genau gleiche Blutproben durchschnittlich um 0,4 ng/ml. Die Standardabweichung für die Analyse einer Plasmakontrollprobe, die HGH in einer Konzentration von 25 ng/ml enthielt, mit jedem Kit betrug 2,5 ng/ml.

2. Bestimmung der Blutzuckerkonzentration

Die Glukosekonzentration im Serum wurde mit der Glukoseoxydase bestimmt.

3. Bestimmung der psychopathologischen Daten

a) Das AMP-System (manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde, 2).

Zur Dokumentation psychopathologischer Daten verwandten wir u.a. bei allen Patienten das AMP-System. Die Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP) wurde 1965 aus der Verbindung einer deutschen und einer schweizerischen Arbeitsgruppe gegründet. Beide Gruppen hatten in mehrjähriger Erfahrung Dokumentationssysteme erarbeitet, die bei der Gründung der AMP zusammengefaßt wurden. In den folgenden Jahren wurden von den AMP-Mitgliedern das System für die Dokumentation der psychiatrischen Anamnesen sowie des psychopathologischen und somatischen Befundes auf Markierungsleser-Belegen weiterentwickelt. Für psychopharmakologische Untersuchungen wurden außerdem zwei Lochbelege für die Therapiegesamtbeurteilung und für die Medikation entworfen. Dieses System machte ein großes, einheitlich dokumentiertes Erfahrungsgut aus verschiedenen Ländern unmittelbar der elektronischen Datenverarbeitung zugänglich. Das AMP-System diente damit der internationalen Vereinheitlichung psychiatrischer Diagnostik und Forschung. Es baut auf der traditionellen Psychopathologie auf und gibt deshalb keine neuen

Definitionen psychopathologischer Merkmale. Vielmehr wurden auf dem Gebiet der Psychopathologie international annehmbare einheitliche Definitionen angestrebt. Wir verwendeten bei unseren Patienten die Markierungsleser-Belege für allgemeine Anamnese, psychiatrische Anamnese, psychopathologischen und somatischen Befund.

b) Die Selbstbefindlichkeitsskala nach von Zerssen (105)

Von Zerssen und Mitarbeiter gingen davon aus, daß sich zur Objektivierung der Befindlichkeit Selbstbeurteilungsskalen anbieten und von diesen wiederum sich Eigenschaftslisten besonders gut zur Registrierung des aktuellen seelischen Zustandes bewährt haben. Sie entwickelten deshalb aus vorhandenen Ansätzen ein einfaches Instrument, das speziell auf die Befindlichkeitsänderungen manisch depressiver Patienten zugeschnitten, wegen der Universalität von Befindlichkeitsschwankungen aber darüberhinaus ganz allgemein im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen anwendbar ist. Das Ergebnis dieser Bemühungen ist eine eindimensionale Selbstbeurteilungsskala, die in zwei hoch miteinander korrelierenden Parallelformen vorliegt. Der Fragebogen besteht aus 28 polaren Eigenschaftspaaren, von denen laut schriftlicher Attestanweisung jeweils das eine als auf den augenblicklichen Zustand zutreffend anzukreuzen ist, während nur ausnahmsweise in die indifferente Kategorie des weder/noch ausgewichen werden soll. Es läßt sich schließlich ein Testscore errechnen, als Summe aller angekreuzten depressiven Eigenschaften, die mit je zwei Punkten bewertet werden und alle angekreuzten weder/noch, die je einen Punkt ergeben. Die

Testversion ist wegen ihrer Kürze auch zur häufig wiederholten Anwendung beim selben Patienten geeignet, und bot sich für uns, die wir die Patienten am Tage vor und nach dem Versuch damit untersuchten an. Die theoretische Variationsbreite des Test-Score beträgt pro Bogen 0-56, die empirische 0-54. Das heißt, der von der Skala angebotene große Streuungsbereich wird empirisch nahezu vollkommen genutzt, was ihre gute Differenzierungsfähigkeit für Empfindlichkeitsstörungen verschiedenen Ausmaßes erklärt. Die Parallelformen korrelieren in der Höhe von R = 0,97 miteinander. Sie können deshalb in Kombination sowohl gleichzeitig (zur Gewinnung eines gemeinsamen Score) als auch nacheinander beim selben Patienten in beliebiger Reihenfolge verwendet werden.

c) Die Hamiltonskala für Depressionen (41)

Auch diese Skala wird nur für Patienten verwendet, bei denen bereits die Diagnose Depression gestellt wurde. Sie dient in ähnlicher Weise wie das AMP-System zur Dokumentation einer Exploration und sollte möglichst von 2 Psychiatern bearbeitet werden.

Die Skala enthält 22 variable Items mit verschieden gestaffelten Untergruppen. Einige Untergruppen sind nach zunehmender Intensität geordnet, andere Untergruppen zeigen miteinander vergleichbare Symptome auf. Jede einzelne Untergruppe jeder Hauptgruppe wird nach einem vorgegebenen Punktesystem bewertet.

Auswertung: Die Bewertungspunkte jeder einzelnen Untergruppe werden am Schluß addiert. Wird der Patient nur durch einen Psychiater mit der Hamiltonskala beurteilt, wird die Endsumme verdoppelt.

d) Statistische Auswertung

Der statistische Vergleich zwischen den untersuchten Gruppen in Bezug auf die Amphetamin-induzierte HGH-Ausschüttung erfolgte mit dem U-Test nach Mann und Whitney (60 a).
Dabei handelt es sich um ein nicht-parametrisches Prüfverfahren zum Vergleich der zentralen Tendenz zweier unabhängiger Verteilungen. Vorausgesetzt werden ordinale Variablen. Es werden die Scores beider Verteilungen in eine Rangreihe gebracht und der Wert U für eine Verteilung bestimmt, der die Häufigkeit des Vorangehens eines Wertes dieser Verteilung vor Werten der anderen Verteilung angibt. Die Verteilung von U ist für gegebene Stichprobengrößen bekannt und tabelliert.

Dieser Test wurde aus zwei Gründen verwendet: Die Gruppen, die verglichen werden, zeigen eine Heterogenität in ihrer Veränderung und es besteht keine Gewähr für eine normale Verteilung der Gruppen.

Ergebnisse

1. HGH-Ausschüttung nach Amphetamingabe

Eine HGH-Ausschüttung nach Gabe von Amphetamin wurde bei fast allen getesteten Personen - Kontrollpersonen und Patienten - beobachtet. Abb. 1 zeigt die maximale HGH-Ausschüttung aller getesteten Personen ausgedrückt in Delta-HGH ng/ml (d.h. maximale HGH-Konzentration innerhalb der 1. Stunde nach Amphetamin Injektion in ng/ml minus HGH-Konzentration in ng/ml zur Injektionszeit). Alle getesteten Personen, die auf die Amphetamingabe hin mit einer HGH-Ausschüttung reagierten, erreichten ihren maximalen HGH-Anstieg innerhalb 30 bis 60 Minuten nach der Injektion von Amphetamin.

2. Verhalten der Blutzucker-Konzentration nach Gabe von Amphetamin

Wesentliche Schwankungen des Blutzuckerspiegels während des Versuchs wurden nicht beobachtet. Insbesondere kam es bei keiner der untersuchten Personen nach der Amphetamingabe zu einem Abfall der Blutzucker-Konzentration auf unter 50 mg%.

3. Verhalten von Blutdruck und Pulsfrequenz vor und nach Amphetamingabe

Bei den meisten getesteten Personen kam es kurz nach der Amphetamininjektion zu einem Anstieg des arteriellen Blutdrucks und der Pulsfrequenz.
Bei den Kontrollpersonen stieg der systolische Blutdruck nach Amphetamingabe im Durchschnitt um 12,8 ± 8,8 mmHg, der diastolische Blutdruck um durchschnittlich 4,0 ± 4,9 mmHg an, der Puls nahm um 7 ± 4 Schl/Min. zu.

Bei den 9 endogen depressiven Patienten stieg der systolische Blutdruck um durchschnittlich 18,8 ± 13,4 mmHg, der diastolische Blutdruck um durchschnittlich 3,3 ± 5,0 mmHg an, der Puls nahm um 9 ± 5 Schl/Min. zu. Bei den 7 reaktiv depressiven Patienten stieg der systolische Blutdruck um durchschnittlich 20 ± 7,6 mmHg, der diastolische Blutdruck um 7,8 ± 10,7 mmHg an, der Puls nahm um 5 ± 4 Schl/Min. zu.
Die 8 schizophrenen Patienten hatten einen systolischen Blutdruckanstieg von 10,6 ± 8,2 mmHg, einen diastolischen Blutdruckanstieg von 3,7 ± 7,4 mmHg und einen Pulsanstieg von 5 ± 3 Schl/Minute.
Die 6 chronischen Alkoholiker zeigten einen systolischen Blutdruckanstieg von 5,8 ± 4,9 mmHg, einen diastolischen Blutdruckanstieg von 0 ± 0 mmHg und einen Pulsfrequenzanstieg von 7 ± 3 Schl./Minute.

Es ergab sich keinerlei Korrelation zwischen dem Verhalten der Kreislaufparameter nach der Amphetamingabe und den durch Amphetamin induzierten maximalen HGH-Spiegeln.

Die 8 schizophrenen Patienten hatten einen Blutdruckanstieg von 10,6/3,7 mmHg und eine Pulsdifferenz von +0,45 Schl/Minute. Die 6 chronischen Alkoholiker zeigten einen Blutdruckanstieg von 5,8/0 mmHg und einen Anstieg der Pulsfrequenz von 5,9 Schl/Minute. Es ergab sich keinerlei Korrelation zwischen dem Verhalten der Kreislaufparameter nach der Amphetamingabe und den durch Amphetamin induzierten maximalen HGH-Spiegeln.

4. Auftreten von psychischen Reaktionen nach der Gabe von Amphetamin

Geringfügige psychische Reaktionen wie größere Aufgeschlossenheit, Stimmungsaufhellung oder Angst und vegetative Reaktionen wie Herzklopfen, Schweißausbruch, Unruhe traten bei 40% der getesteten Personen nach Gabe von Amphetamin auf. Diese Reaktionen dauerten bei keiner der untersuchten Personen länger als 60 Minuten nach Verabreichung von Amphetamin. 12 der 21 Kontrollpersonen, 3 der 7 reaktiv depressiven Patienten, 2 der 9 endogen depressiven Patienten, 3 der 8 schizophrenen Patienten und 3 der 6 chronischen Alkoholiker zeigten

derartige Reaktionen. Diese traten unabhängig von der Höhe der Amphetamin induzierten HGH-Ausschüttung auf.

Lediglich in einem Fall einer zur schizophrenen Patientengruppe gehörenden Testperson kam es zu einer Reaktion die man als Symptomprovokation deuten könnte. Dieser Patient hatte zu der Zeit seiner starken psychischen Reaktion seinen höchsten HGH-Spiegel nach Amphetamin-Injektion und wies von allen getesteten Personen seiner Patientengruppe die höchste HGH-Ausschüttung nach Amphetamingabe auf (s. Abb. 1).

5. Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht und HGH-Ausschüttung nach Amphetamingabe

In Abb.1 sind die nach Amphetamingabe erreichten maximalen Werte des HGH-Spiegel in Bezug auf Alter und Geschlecht der getesteten Personen aufgegliedert. Es zeigt sich, daß weder bei den Kontrollpersonen noch bei den psychiatrischen Patienten ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und HGH-Stimulation durch Amphetamin besteht. Auch das Alter spielt in Bezug auf die Amphetamin-induzierte HGH-Ausschüttung bei unseren Testpersonen keine Rolle. Der Regressionskoeffizient der Korrelation zwischen Alter und der Differenz des HGH-Spiegels vor und nach Injektion von Amphetamin bei unseren Normalpersonen beträgt r=0,1.

Demnach erscheint ein Vergleich zwischen den Ergebnissen der einzelnen getesteten Gruppen, die in Bezug auf das Alter nicht homogen waren, als möglich und zulässig.

6. Vergleich zwischen der Amphetamin stimulierten HGH-Ausschüttung der verschiedenen Testgruppen untereinander

Abb. 2 zeigt die Mittelwerte für die Amphetamin stimulierte HGH-Ausschüttung - wiederum als Delta-HGH ng/ml, d. h. die maximale HGH-Konzentration nach Amphetamingabe minus HGH-Konzentration zur Injektionszeit - der einzelnen Testgruppen: Der Mittelwert für die Kontrollgruppe liegt bei 11,5 $\pm$ 10,1 ng/ml, für die Gruppe der endogen depressiven Patienten bei 2,6 $\pm$ 1,7 ng/ml, für die Gruppe der reaktiv depressiven Patienten bei 22,4 $\pm$ 12,0 ng/ml. Damit liegt der Mittelwert der Amphetamin-stimulierten HGH-Ausschüttung für die endogen depressive Patientengruppe deutlich niedriger als der für die Kontrollgruppe. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,01$). Dagegen liegt der Mittelwert für die reaktiv depressive Patientengruppe deutlich höher als der für die Kontrollgruppe. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,05$). Damit besteht also auch eine deutliche Differenz in

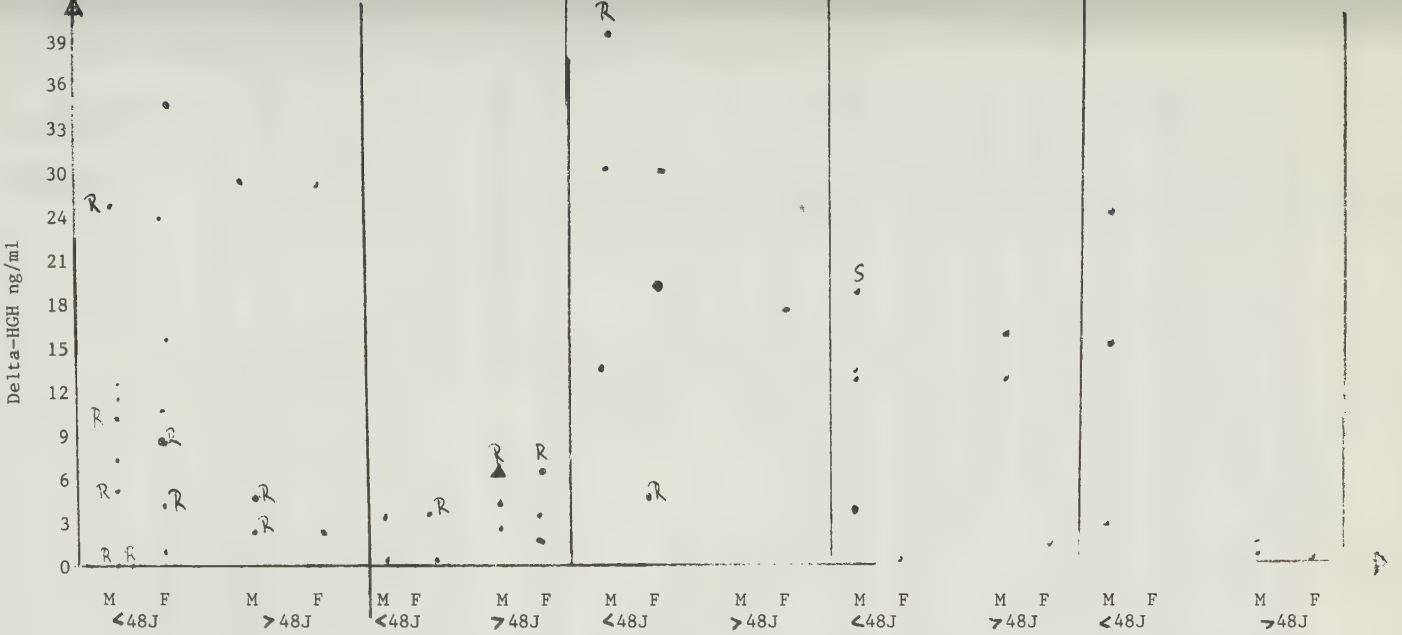
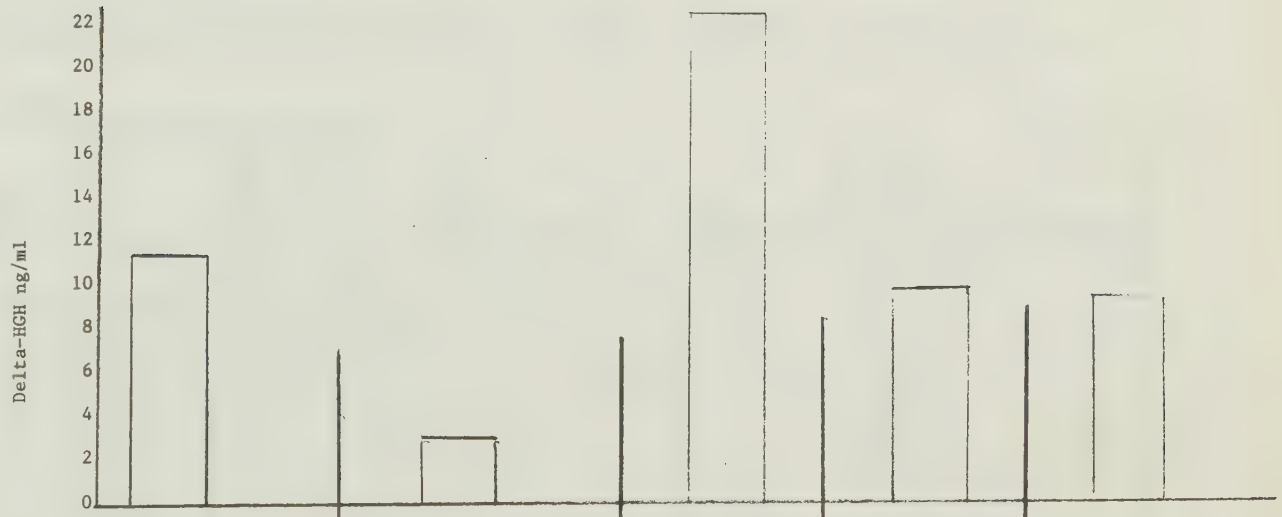


ABB.1: Max. Wachstumshormon-(HGH)-Ausschüttung nach Gabe von 0,1 mg/kg Amphetamin bei normalen Personen und psychiatrischen Patienten. Jede Markierung bedeutet die maximale HGH-Konzentration innerhalb der ersten Stunde nach Amphetamin Injektion minus der HGH-Konzentration zur Injektionszeit (Delta-HGH ng/ml).



Diagnose:	Normalpers.	Endogen depressive Pat.	Reaktiv depressive Pat.	Schizophrene Pat.	Chron. Alkoholiker
Mittelwert ± Standardabweichg.	11,5 ± 10,1	2,6 ± 1,7	22,4 ± 12,0	8,7 ± 6,7	8,2 ± 11,9
	**r = 0,1	*p < 0,01	*p < 0,05		

**r = Regressionskoeffizient der Korrelation zwischen Alter und Delta-HGH
*Verglichen mit der HGH-Konzentration der Kontrollpersonen

den Mittelwerten der Amphetamin-induzierten HGH-Ausschüttung zwischen der Gruppe der endogen depressiven und der Gruppe der reaktiv depressiven Patienten. Dieser Unterschied ist hochsignifikant ($p < 0{,}001$). Nur ein Patient mit einer bipolaren Depression in seiner depressiven Phase wurde in die Studie mit aufgenommen (siehe Tabelle 2, Patient Nr. 17). Er zeigte nur eine geringe HGH-Ausschüttung auf Amphetamingabe hin. Dieser Patient wurde in keiner der beiden Gruppen von depressiven Patienten mit berücksichtigt.

Der Mittelwert für die Gruppe der schizophrenen Patienten liegt bei $8{,}7 \pm 6{,}7$ ng/ml, der für die Gruppe der chronischen Alkoholiker bei $8{,}2 \pm 11{,}9$ ng/ml. Damit zeigten diese beiden Patientengruppen eine der Kontrollgruppe vergleichbare normale Amphetamin-stimulierte HGH-Ausschüttung.

7. Einfluß der Rauchgewohnheiten auf die Amphetamin stimulierte HGH-Ausschüttung

Abb. 3 sind die Ergebnisse der Amphetamin stimulierten HGH-Ausschüttung (wiederum dargestellt als Delta-HGH) für die Kontrollpersonen (n=19) je nach den Rauchgewohnheiten der getesteten Personen aufgegliedert: Die Nichtraucher zeigen einen durchschnittlich höheren HGH Anstieg nach Amphetamingabe

(Mittelwert von Delta-HGH = 16,7 ng/ml $\pm$ 10,44) als die Raucher (Mittelwert von Delta-HGH = 6,6 ng/ml $\pm$ 7,7) ($p < 0,05$).

Die 3 Raucher der endogen depressiven Patientengruppe zeigten die höchste HGH-Ausschüttung nach Amphetamingabe innerhalb dieser Gruppe (Abb. 1). Von den 2 Rauchern der reaktiv depressiven Patientengruppe bot der 1 Patient eine sehr hohe HGH-Ausschüttung auf Amphetamin hin, der andere Patient eine sehr niedrige Amphetamin stimulierte HGH-Ausschüttung (s. Abb. 1).

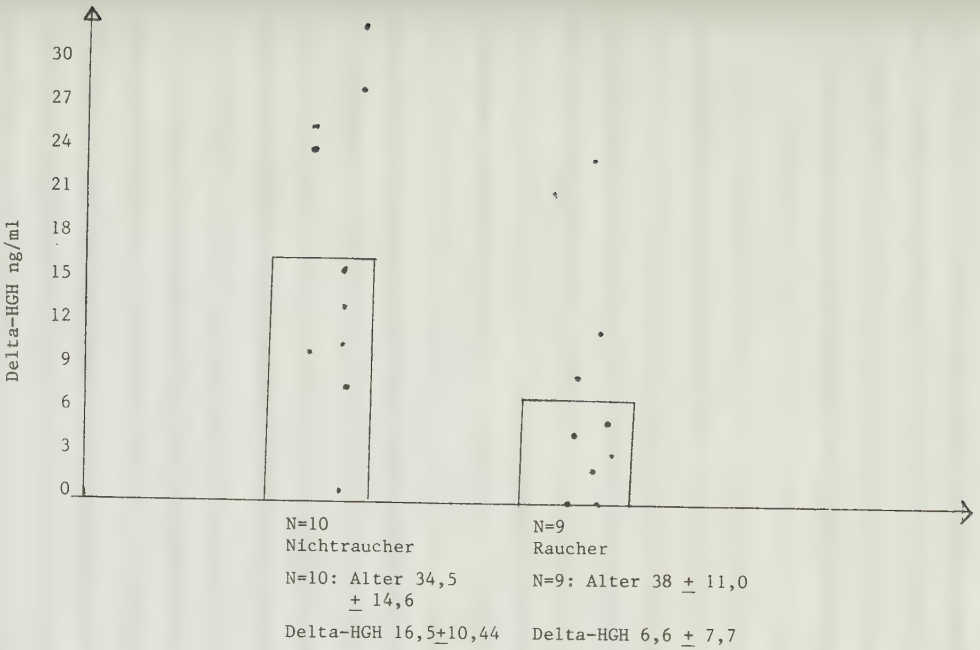


ABB. 3: Wachstumshormon-(HGH)-Ausschüttung nach Gabe von 0,1 mg/kg Amphetamin bei Rauchern und Nichtrauchern (Normalpersonen) ausgedrückt in Delta-HGH ng/ml

Diskussion

Unsere Ergebnisse weisen Amphetamin als potenten Stimulus für eine HGH-Ausschüttung aus. Daß es sich tatsächlich um eine Amphetaminwirkung handelt und nicht um eine unspezifische Reaktion sozusagen auf den Streß der Untersuchung hin zeigte uns bereits ein Vorversuch:
In einer Doppelblindstudie mit 5 Kontrollpersonen zeigten alle diese Probanden eine HGH-Ausschüttung auf Gabe von D-Amphetamin-Sulfat hin, dagegen reagierte keiner von ihnen auf die Gabe von Placebo in Form von NACL-Injektionen (55). Letzteres steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Greenwood und Landon (36).
Eine Hypoglykämie als Ursache der HGH-Ausschüttung konnte ausgeschlossen werden, da bei keiner der Testpersonen ein wesentlicher Blutzucker-Konzentrationsabfall beobachtet wurde. Auch eine HGH-Konzentrationsschwankung im Rahmen des normalen circadianen Rhythmus (32) als Ursache der erhöhten HGH-Spiegel konnte aufgrund des erwähnten Vorversuches (55) ausgeschlossen werden. Längeres Fasten (54) oder Eiweißmangel (68) als ätiologische Faktoren der HGH-Ausschüttung konnten ebenfalls ausgeschlossen werden, da einerseits alle Versuchspersonen bis zum Tage des Versuchs gut ernährt waren und andererseits sowohl nach längerem Fasten wie bei Eiweißverarmung hohe HGH-Basiskonzentrationen gemessen wurden. Wir hatten jedoch

darauf geachtet, alle Personen mit erhöhten HGH-Basiskonzentrationen (d.h. über 5 ng/ml) vom Versuch auszuschließen. Wir können somit davon ausgehen, daß die nach Amphetamingabe beobachtete HGH-Ausschüttung durch die zentrale Wirkung von Amphetamin also durch eine Beeinflussung vorwiegend katecholaminerger Mechanismen bedingt ist.

Unsere Ergebnisse korrelieren mit den Ergebnissen von Besser et al (4) insofern, als diese ebenfalls einen signifikanten HGH-Anstieg nach intravenöser Gabe von Methylamphetamin fanden, während sie dagegen eine gleiche Reaktion auf die orale Gabe von Dextroamphetamin hin nicht nachweisen konnten.

Auftreten und Stärke psychischer und vegetativer Reaktionen, die meistens in einer Mischform und zwar quer durch alle Gruppen von Testpersonen hindurch zu beobachten waren, korrelierten nicht mit der Höhe des HGH-Spiegels zu diesem Zeitpunkt. Die einzige Ausnahme bildete ein junger schizophrener Patient bei dem sich eine sehr ausgeprägte psychische Reaktion in Form von Unruhe und Verwirrtheit 40 Minuten nach der Amphetamininjektion einstellte. Zu diesem Zeitpunkt hatte dieser Patient ebenfalls einen sehr hohen HGH-Spiegel (s. Abb. 2 P.S). Aus der bis auf diesen Ausnahmefall mangelnden Korrelation zwischen psychischen

und vegetativen Reaktionen einerseits und HGH-Ausschüttung andererseits läßt sich mit aller Vorsicht schließen, daß die katecholaminergen Mechanismen und/oder Neuronen, die verantwortlich für die psychische Stimulation sind, nicht identisch sind mit den Mechanismen und/oder Neuronen, die eine Wachstumshormonausschüttung bewirken.

Ungeklärt ist, warum einige männliche und weibliche Personen der gesunden Kontrollgruppe keine wesentliche HGH-Ausschüttung (also auf über 5 ng/ml) zeigten. Unter Umständen ist dafür eine genetische Komponente verantwortlich. Andererseits war auffallend, daß in der Kontrollgruppe 10 von 21 Testpersonen Raucher waren und daß die Raucher eine signifikante ($p < 0,05$) niedrigere Amphetamin-stimulierte HGH-Ausschüttung (Mittelwert von Delta-HGH = 6,6 ng/ml) hatten als die Nichtraucher (Mittelwert von Delta HGH = 16,7 ng/ml, s. auch Abb. 3). Neuere Versuche an Ratten (45) zeigten, daß Nikotin die Chlorpromazin- und Pentobarbital-induzierte HGH-Sekretion auf dem Weg über den Hypothalamus hemmt. Andererseits fanden sowohl die Arbeitsgruppe um Sandberg (88) als auch die um Cryer (16), daß es während des Zigarettenrauchens bei jungen gesunden Männern zu einem signifikanten Anstieg der HGH-Konzentration kommt. Eine zentrale Stimulation der HGH-Sekretion durch Nikotin analog dessen Effekt auf die Vasopressinausschüttung wird angenommen, während die Möglichkeit, daß die durch

Rauchen induzierte HGH-Ausschüttung über adrenerge Mechanismen vermittelt wird, eher ausgeschlossen ist, da sich die HGH-Ausschüttung bei gleichzeitiger Alpha- und Beta-Blockade nicht verhindern läßt. In beiden Studien waren die Testpersonen gewohnheitsmäßige Raucher, die Rauchgewohnheiten hatten keinerlei Einfluß auf den basalen HGH-Spiegel. Die Frage ob gewohnheitsmäßiges Rauchen die durch einen potenten Stimulus bedingte HGH-Ausschüttung hemmen kann - wie es in unserer Untersuchung für den Stimulus Amphetamin der Fall zu sein scheint - können wir an Hand unserer Ergebnisse nur aufwerfen, jedoch nicht beantworten.

Das Fehlen eines Zusammenhangs zwischen Geschlecht und Amphetamin stimulierter HGH-Ausschüttung korreliert mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Sachar (82) in Bezug auf die HGH-Ausschüttung auf Insulin-induzierte Hypoglykämie hin, steht aber im Gegensatz zu den Ergebnissen der gleichen Arbeitsgruppe mit dem L-Dopa-Stimulationstest, bei dem Geschlecht, bzw. Östrogen Spiegel einen deutlichen Einfluß zeitigen. Für Sachar besteht eine Erklärungsmöglichkeit darin, daß die Hypoglykämie bedingte HGH-Ausschüttung wahrscheinlich von einer Stimulation endogener zentraler katecholaminerger Aktivitäten abhängt, während die L-Dopa bedingte HGH-Ausschüttung wahrscheinlich von der Umwandlung dieses

exogenen Katecholaminpräkursors zu Dopamin und Noradrenalin im Gehirn abhängt. Im Falle des Amphetamin, dessen zentrale Wirkung ja vom Vorhandensein funktionell verfügbarer Katecholamine abhängt, wäre die HGH-Ausschüttung analog der Hypoglykämie induzierten HGH-Asschüttung. Das Fehlen eines Zusammenhangs zwischen Alter und Amphetamininduzierter HGH-Ausschüttung steht in Übereinstimmung mit anderen Stimulationstests wie Verabreichung von Arginin (19) und Hypoglykämie (82). Somit erschien ein Vergleich zwischen den Ergebnissen der einzelnen getesteten Gruppen, die in Bezug auf Geschlecht und Alter nicht homogen waren, als möglich und zulässig.

Dieser Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen erbrachte das interessanteste Ergebnis: Die Gruppe der endogen depressiven Patienten reagierte auf die Amphetamingabe mit einer signifikant niedrigeren HGH-Ausschüttung als die Kontrollgruppe, deren HGH-Ausschüttung mit der der schizophrenen Patienten und der chronischen Alkoholiker vergleichbar war. Darüberhinaus lag die HGH-Ausschüttung der endogen depressiven Patienten nach Amphetamin ebenfalls signifikant niedriger als die der reaktiv depressiven Patienten, die wiederum signifikant mehr HGH auf Amphetamin ausschütteten als die Kontrollpersonen. Die klinische Symptomatologie der beiden depressiven Patientengruppen ausgedrückt in der Bewertung nach der Hamilton Skala und

dem Selbstbefindlichkeits-Fragebogen nach von Zerssen unterschied sich nicht wesentlich von einander, wie aus den Tabellen im Anhang ersichtlich ist. Die Rauchgewohnheiten, deren möglicher Einfluß auf die Amphetamin stimulierte HGH-Ausschüttung bereits diskutiert wurde, können nicht für die fehlende HGH-Ausschüttung aller 9 endogen depressiven Patienten verantwortlich gemacht werden, da nur 3 Patienten innerhalb dieser Gruppe Raucher waren und es gerade bei diesen zu der höchsten HGH-Ausschüttung nach Amphetamingabe kam. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren (65, 10, 82) weist der hier vorliegende Befund darauf hin, daß bei einer Untergruppe depressiver Patienten, nämlich bei den endogen depressiven Patienten, eine Störung aminerger, wahrscheinlich katecholaminerger Mechanismen im Gehirn vorliegt. Da für eine zentrale Amphetaminwirkung funktionell verfügbare Katecholamine vorliegen müssen besteht die Möglichkeit, daß entweder der Pool funktionell verfügbarer Katecholamine in seiner Funktion gestört ist, oder die Empfindlichkeit der Rezeptoren gegenüber Katecholaminen reduziert ist.

Bei unseren Untersuchungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede nach der Amphetamininjektion im Hinblick auf Blutdruckanstieg, bzw. Steigerung der Herzfrequenz zwischen den Gruppen depressiver Patienten gegenüber den Kontrollpersonen. Diese Kreislaufparameter korrelieren ebensowenig

mit der Wachstumshormonausschüttung wie die psychische Reaktion bei unseren Probanden. Dies würde vielleicht darauf hindeuten, daß bei den endogen depressiven Patienten nur ganz bestimmte Gebiete des ZNS funktionell gestört sind, andere zentrale aber auch die peripheren katecholaminergen Neuronen jedoch intakt sind.

Unsere Untersuchungsergebnisse scheinen die Gültigkeit der "Norepinephrine Deficiency Hypothesis" (86, 58) für die endogene Depression zu bestätigen. Eine Störung dopaminerger Mechanismen und Neuronen scheint bei endogen depressiven Patienten dagegen nicht vorzuliegen. Darauf-hin weisen die Untersuchungen von Sachar (80, 82), die ergaben, daß in der L-Dopa induzierten HGH-Ausschüttung zwischen depressiven Patienten und Kontrollpersonen keinerlei Unterschied besteht, und die Untersuchungen von Mendels (53), die zeigten, daß mono- und bipolar depressive Patienten auf Apomorphin hin, ein spezifisch Dopaminrezeptoren stimulierendes Agens, mit einer adäquaten HGH-Ausschüttung reagieren.

Neue Untersuchungen an unipolar depressiven Patienten zeigen eine lineare Korrelation zwischen der Konzentration an MHPG (3 - Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol) - dem hauptsächlichen Metaboliten von Noradrenalin im menschlichen Gehirn - und der durch Insulin induzierten Hypoglykämie

stimulierten HGH-Ausschüttung (27). Auch diese Untersuchungen weisen darauf hin, daß noradrenerge Mechanismen bei unipolar depressiven Patienten gestört sind. Die Arbeitsgruppe um Maas und Fawcett berichtete, daß Patienten, die eine Besserung ihrer Depression während der Verabreichung von Dextroamphetamin (10 - 15 mg 2 x pro Tag für 3 oder 4 Tage) zeigten, besser auf eine antidepressive Behandlung mit Imipramin oder Desmethyl-Imipramin (Norepinephrine uptake inhibitor) reagierten, als Patienten, die keinerlei Besserung in der Depression während Amphetamingabe zeigten (22).

Die gleiche Gruppe zeigte auf, daß bei diesen depressiven Patienten, die auf Dextroamphetamin reagieren, die Urinausscheidung an MHPG vor Behandlung signifikant niedriger lag als bei den Patienten die nicht auf Dextroamphetamin reagierten (57, 21). Es konnte gezeigt werden, daß Patienten, bei denen vor Behandlung eine derartig niedrige Urinausscheidung an MHPG vorlag, gut auf eine Behandlung mit Imipramin oder Desmethyl-Imipramin ansprachen, während sie auf eine Behandlung mit Amitriptylin (Serotonin uptake inhibitor) nicht reagierten (58). Schildkraut (85) wiederum zeigte, daß depressive Patienten mit relativ höheren Urin-MHPG-Spiegeln vor Behandlung besser auf eine Behandlung mit Amitriptylin reagierten als die Patienten mit den relativ niedrigeren MHPG-Urinspiegeln. Deleon-Jones et al berichteten (18), daß es sich bei den Patienten mit der

niedrigen MHPG-Ausscheidung um solche mit primären affektiven Störungen - d.h. mit rezidivierender monopolarer Depression, nicht rezidivierender monopolarer Depression und bipolarer Depression - handelte. Diese primär depressiven Patienten scheinen sich diagnostisch mit unseren endogen depressiven Patienten zu überlappen. Somit wäre es von großem Interesse in welchem Ausmaß unsere endogen Depressiven mit fehlender HGH-Ausschüttung auf Amphetamin hin mit den primär Depressiven, die eine niedrigere MHPG-Ausscheidung aufweisen, übereinstimmen. Wir wissen auch nicht in welchem Umfang unsere reaktiv depressiven Patienten, die auf Amphetamin mit einer besonders hohen HGH-Ausschüttung reagierten, sich überlappen mit der Gruppe von unipolar depressiven Patienten, die eine hohe MHPG-Ausscheidung aufweisen (3), oder ob diese reaktiv depressiven Patienten eine andere Untergruppe unter den depressiven Patienten darstellen.

Unsere Befunde schließen die Möglichkeit nicht aus, daß auch andere biogene Amine wie z.B. Serotonin bei der Amphetamin stimulierten HGH-Ausschüttung beteiligt sind. Akut und chronisch schizophrene Patienten zeigten keinen signifikanten Unterschied ihrer Amphetamin induzierten HGH-Ausschüttung im Vergleich zu den normalen Kontrollpersonen. Dies ist sicherlich noch kein Beweis gegen die Dopaminhypothese der Schizophrenie, da die dopaminergen Neuronen, die für die HGH-Regulation zuständig sind, bei

der Schizophrenie nicht in ihrer Funktion gestört sein müssen. Die Zahl der getesteten Patienten ist zu klein, um einen Vergleich zwischen akut und chronisch schizophrenen Patienten in Bezug auf die Amphetamin induzierte HGH-Ausschüttung anzustellen. Sie ist auch zu klein, um eine Aussage darüber zu machen, ob chronische Alkoholiker signifikant anders in der Amphetamin induzierten HGH-Ausschüttung reagieren als normale Kontrollpersonen.

Zusammenfassung

Die Ausschüttung des Wachstumshormones (HGH) aus dem Vorderlappen der Hypophyse steht in enger Beziehung zu der hypothalamischen Regulation der hypophysiotropen Hormone durch biogene Amine des Gehirns (59). Neuere Untersuchungen lassen eine Beteiligung der biogenen Amine im Gehirn bei der Ätiologie verschiedener psychiatrischer Erkrankungen, wie der Depression (60a,61,86) und der Schizophrenie (62, 71, 90, 93) vermuten. Aus diesen Gründen wurde die Stimulierbarkeit des Wachstumshormons an Hand verschiedener pharmakologischer Tests bei depressiven Patienten (39,65,81,82,83,84,87,95) und bei schizophrenen Patienten (15,96) untersucht.

Amphetamin beeinflußt wahrscheinlich die hypophysiotropen Hormone des Hypothalamus durch eine Beeinflussung aminerger Neurone. In der vorliegenden Arbeit sollte zunächst geklärt werden, ob Amphetamin zu einer Ausschüttung von Wachstumshormon aus dem Hypophysenvorderlappen führt. Darüberhinaus, sollte untersucht werden, ob sich in der Amphetamin induzierten HGH-Ausschüttung bei Normalpersonen und bei Patienten mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen (depressiven, schizophrenen, chronischen Alkoholikern) Unterschiede ergeben würden.

Es zeigt sich, daß i.v. appliziertes D-Amphetamin in einer Dosierung von 0,1 mg/kg bei fast allen getesteten Personen zu einer HGH-Ausschüttung führte. Im Vergleich zu den 21 Normalpersonen lag die HGH-Ausschüttung der neun endogen depressiven Patienten signifikant niedriger ($p < 0,01$), während die sieben reaktiv depressiven im Vergleich zu den Normalpersonen eine signifikant höhere HGH-Ausschüttung zeigten ($p < 0,05$). Die Amphetamin induzierte HGH-Ausschüttung der acht schizophrenen Patienten und der sechs chronischen Alkoholiker unterschied sich nicht signifikant von den Normalpersonen. Unter Berücksichtigung der pharmakologischen Eigenschaften von Amphetamin und derzeitiger Konzepte über die neurale Regulation von HGH weist der hier vorliegende Befund in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren (10,65,82) darauf hin, daß bei einer Untergruppe depressiver Patienten, nämlich bei endogen depressiven Patienten eine Störung aminerger, wahrscheinlich katecholaminerger Mechanismen im Gehirn vorliegt.

Literaturverzeichnis

(1) Anton - Tay, F., Wurtman R.J.: Brain monoamines and endocrine functions, in Gangong WF, Martin L (eds): Frontiers of Neuroendocrinolo New York, Oxford University Press, pp 45-66.

(2) Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP): Das AMP-System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde. 2. Auflage. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1972.

(3) Beckmann, H., Goodwin, F.K.: Antidepressant response to tricyclics and urinary MHPG in unipolar patients Arch. Gen. Psychiatry 32: 17-21, 197

(4) Besser, G.M., Butler, P.W.P., Landon, J. et al: Influence of amphetamines on plasma corticosteroid and growth hormone Levels in Man. Brit. Medical Journal 528-530; 1969.

(5) Bivens, C.H., Lebovitz, H.E., Feldman, J.M.: Inhibition of hypoglycemia induced growth hormone secretion by the serotonin antagonist cyproheptadine and methysergide. N. Engl. J. med. 289: 236-239, 1973.

(6) Blackard, W.G., Heidingsfelder, S.A.: Adrenergic rezeptor control mechanism for growth hormone secretion. J. Clin. Invest. 47: 1407-1414, 1968

(7) Boyd, A.E., Lebowitz, H.E., Pfeiffer, J.B.: Stimulation of growth hormone by L-Dopa. N. Engl. J. Med. 283: 1425-1429, 197

(8) Brambilla, F., Guastalla, A., Guerrini, A. et al: Growth hormone secretion in Schizophrenia, in Hatotani N (ed): Psychoneuroendocrinology. Workshop Con. Int. Soc. Psychoneuroendocrinology, Mieken 1973. Basel, Krager, 1974, pp 13-25.

) Brazeau, P., Vale, W., Bergus, R. et al: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion immunoreactive pituitary growth hormone. Science 179: 77-79, 1973.

0) Carroll, B.J.: Studies with hypothalmic-pituitary-adrenal stimulation tests in depression, in Davies B, Carroll B.J., Mowbray R.M. (eds): Depressive Illness: Some Research Studies. Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1972, pp 149-201.

1) Catt, K., Tregear, G.W.: Solid phase radioimmunoassay in antibody coated tubes. Science 158: 1570-1572, 1967.

2) Cavagnini, F., Peracchi, M., Scotti, G., Raggi, U., Pontiroli, AE, Bana, R.: Effect of L-Dopa administration on growth hormone secretion in normal subjects and parkinsonian patients. J. Endocr 54: 425-433, 1972.

3) Conell, P.H.: Amphetamine Psychosis. London 1958.

4) Coy, D.H., Coy, E.J., Arimura, A. et al: Solid phase synthesis of growth hormone release inhibiting factor. Biochem. Biophys. Res. Commun. 54: 1267-1273, 1973.

5) Crow, T.J., Jonstone, E.C., Deakin, J.F.W., Longedden, A.: Dopamine and schizophrenia. Lancet 2, 563-566, 1976.

6) Cryer, P.E., Haymond, M.W., Santiago, J.V., Shah, S.D.: Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking associated hemodynamic and metabolic events. N. Engl. J. Med. 295: 573-577, 1976.

(17) Deffenu, G., Bartolini, A., Pepeu, G.: Effects of amphetamine on cholinergic systems of the cerebral cortex of the cat, in Costa E., Garattini S. (eds): Amphetamines and related compounds. New York, Raven Press, 1970, pp 357-3

(18) Deleon-Jones, F., Maas, J.W., Dekirmenjian, H. et al: Diagnostic subgroups of affective disorders and their urinary excretion of catecholamine metabolites. Am. J. Psychiatry 132, 1141-1148, 19

(19) Dudl, R.J., Ensinck, J.W., Palmer, H.P., et al: Effect of age on growth hormone secretion in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37: 11-16, 1973.

(20) Eddy, R.L., Lloyd Jones, A., Chakmakjan, Z.H., Silverthone, M.C.: Effect of L-Dopa on human hypophysical tropic hormone release. J. Clin. Endocr. Metab. 33: 709-712, 1971.

(21) Fawcett, J.,Maas, J.W., Dekirmenjian, H.: Depression and MHPG excretion: Response to dextroamphetamine and tricyclic antidepressants. Arch. Gen. Psychiatry 26: 246-251,19

(22) Fawcett, J., Siomopoulos, V.: Dextroamphetamine response as a possible predictor of improvement with tricyclic therapy in depression. Arch. Gen. Pschiat. 25: 247-255, 197

(23) Frantz, A.G., Rabkin, M.T.: Effects of estrogen and sex differenc on secretion of human growth hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 25: 1470-1480, 1965.

(24) Frohman, L.A., Horton, E.S., Lebowitz, H.E.: Growth hormone releasing action of a pseudomonas endotoxin (priomen). Metabolism 16: 57-67, 1967.

Fuxe, K., Ungerstedt, U.: Histochemical, biochemical and functional studies on central monoamine neurons after acute and chronic administration, in Costa, E., Garattini, S. (eds): Amphetamine and related compounds. New York, Raven Press, 1970, pp 257-288.

Gagliardino, J.J., Bailey, J.D., Martin, J.M.: Effect of vasopressin on serum levels of human growth hormone. Lancet 1: 1357-1358, 1967.

Garver, D.L., Pandey, G.N., Dekirmenjian, H. et al: Growth hormone and catecholamines in affective disease. Am. J. Psychiatry 132: 1149-1154, 1975.

Giberti, F., Rossi, R.: Proposal of a psychopharmacological test ("Stimulation Threshold") for differentiating neurotic from psychotic depressions. Psychopharmacologia 3: 128-131, 1962.

Glick, S.M.: Hypoglycemic threshold for human growth hormone release. J. Clin. Endocr. 30: 319, 1970.

Glowinsky, I., Axelrod, I., Iverson, L.: Regional studies of catecholamines in the rat brain. IV. Effects of drugs on the disposition and metabolism of H3 norepinephrine and H3 dopamine. Journal of Pharmacol. 153: 30-34, 1966.

Glowinsky, J., Axelrod, J.: Effects of drugs on uptake, release and metabolism of H3 norepinephrine in the rat brain. J. of Pharmacol. and Exp. Therapy 149: 43-48, 1965.

Glick, S., Goldsmith, S.: The physiology of growth hormone secretion. In growth hormone, ed. by A. Pecile and E.E. Müller 84-88, Excerpta Medica Foundation, New York 1968.

(33) Goodman, L.S., Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics, 4th edition: 501-505, London 1970.

(34) Green, A.R., Graham-Smith, D.G.: Nature 260: 487, 1976.

(35) Greene, W., Conron, G., Schalch, D. et al: Psychological correlates of growth hormone and adrinal secretory responses in patients undergoing cardic catherisation, abstracted. Psychosom., Med. 31: 450, 1969.

(36) Greenwood, F.C., Landon, J.: Growth hormone secretion in response to stress in man. Nature 210: 540-541, 1966.

(37) Greenwood, F.C., Landon, I., Stamp T.C.B.: The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone response to insulin. 1. In control subjects. J. Clin. Invest. 45: 429-436, 1966.

(38) Griffith, J.D., Cavanaugh, J.,Held, J., Oates, J.A.: Arch. Gen. Psychiat. 26: 97, 1972.

(39) Gruen, P.H., Sachar, E.J., Altman, N. et al: Growth hormone responses to hypoglycemia in postmenopausal depressed women. Arch. Gen. Psychiatry 32: 31-33, 1975

(40) Hall, R., Besser G.M., Schally, A.V. et al: Action of growth hormone release inhibitory hormone in healthy men and in acromegaly. Lancet 2: 581-584, 1973.

(41) Hamilton, M.A.: A rating scale for depression. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 23: 56-62, 1960.

(42) Hansen, A.P.: The effect of adrenergic receptor blockade on the exercise induced serum growth hormone rise in normal and juvenile diabetics. J. Clin. Endocr. Metab. 33: 807-812, 1971.

3) Heidingsfelder, S.A., Blackard, W.G.: Adrenergic control mechanism for vasopressin induced plasma growth hormone response. Metabolism 17: 1019-1024, 1968.

4) Imura, H., Nakai, Y., Yoskimi, T.: Effect of 5-hydroxytryptophan on GH and ACTH release in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 36: 204-206, 1973.

5) Kato, Y., Chihara, K., Ohgo, S., Imura, H.: Effect of nicotin on the secretion of growth hormone and prolactin in rats. Neuroendocrinology 16:237-242,1974.

6) Kohler, P.O., O'Malley, B.W., Rayford, P.L., Lipsett, M.B., Odell, W.D.: Effect of pyrogen on blood levels of pituitary tropic hormones: observations of usefulness of the growth hormone response in the detection of pituitary disease. J.Clin. Endocr. Metab.27: 219-226,1967.

7) Knopf, R.F., Conn,J.W., Fajons, S.S., Floyd, J.C., Guntsche, E.M., Rull, J.A.: Plasma growth hormone response to intravenous administration of amino acids. J. Clin. Endocrinol. Metab. 25: 1140-1144, 1965.

8) Krulich, L., Illner, P., Fawcett, C.P. et al: Dual hypothalamic regulation of growth hormone secretion. Growth and growth hormone (International Congress Series, No. 244). Edited by Cecile, EE Müller. Amsterdam. Excerpta Medica 306-316, 1972.

9) Kytömäki, O., Nousiainen, K., Pekkarinen, A., Rinne, U.K., Viljänen, M.: Plasma growth hormone and insulin response to levodopa and amantadine. Journal of Neural Transmission 34: 145-151, 1973.

(50) La Bella, F., Krass, M., Fritz, W., et al: Isolation of cytoplasmic granules containing growth hormone and prolactin from bovine pituitary. Endocrinology 89: 1094-1102, 1971.

(51) Lal, S., Tolis, G., Martin, J., et al: Effect of clonidine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and thyroid-stimulating hormone in the serum of normal men. J. Clin. Endocrinol Metab. 41: 827-832, 1975.

(52) Lal, S., de la Vega,CE, Sourkes, T.L. et al: Effect of apomorphine on human growth hormone, prolactin, luteinizin hormone and follicle-stimulating hormone levels in human serum. J. Clin. Endocrinol Metab. 37: 719-724, 1973.

(53) Lal, S., de la Vega,CE, Sourkes, T.L., Friesen, H.G.: Effects of apomorphine on human growth hormone secretion. Lancet 2: 661, 1972.

(54) Landon, J. et al: Plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone response to insulin, II: In patients with hypothalamic or pituitary dysfunction or anorexia nervosa. J. Clin. Invest. 45: 428-436,1966.

(55) Langer et al: Unpublished data.

(56) Langer, G., Heinze, G., Reim, B., et al: Growth hormone response to d-amphetamine in normal controls and in depressive patients. Neuroscience Letters I: 185-189,1975.

(57) Maas, J.W., Fawcett, J.A., Dekirmenjian, H.: Catecholamine metabolism, depressive illness and drug response. Arch.Gen.Psychiatry 26: 252-262,1972.

3) Maas, J.W.: Biogenic amines and depression: Biochemical and pharmacological separation of two types of depression. Arch.Gen.Psychiatry 32:1357-1361,1975.

9) Martin, J.B.: Neural regulation of growth hormone secretion. New Engl.J. of Med.288: 1384-1393,1973.

0) Matussek, N.: Reflections on recent contributions to biochemistry and pharmacotherapy of affective disorders, in Arieti, S. (ed): New Dimensions in Psychiatry: A World Review. New York, Wiley, 1975. pp 100-111.

0a) Mann, H.B., Whitney, D.R.: On a test of whether one of two random variables is statistically larger than the other. Am. Math. Statist. 18: 50-60, 1947.

1) Matussek, N.: Neurobiologie und Depression. Med.W.-Schr. 20: 109-112, 1966.

2) Matthysee, S.: Domamine and the pharmacology of schizophrenia: The state of the evidence. J. Psychiat. Res. 11, 107-113, 1974.

3) Mendels, J., Frazer, A., Carroll, B.: Growth hormone response in depression. Am. J. Psychiatry 131: 1154-1155, 1974.

4) Merimee, T.J., Lillicrap, D.A., Rabinowitz, D.: Effects of arginine on serum levels of human growth hormone. Lancet ii: 668-670, 1965.

5) Mueller, P.S., Heninger, G.R., McDonald, P.K.: Studies on glucose utilization and insulin sensitivity in affective disorders, in Williams, T.A., Katz, M.M., Shield, J.A. (eds): Recent advances in the psychobiology of the depressive illnesses. U.S. DHEW Public 70-9053, 1972, pp 235-245.

(66) Perez-Reyez, M.: Differences in the capacity of the sympathetic and endocrine systems of depressed patients to react to a physiological stress, in Williams, T., Katz, M., Shield, J., (eds): Recent advances in the psychobiology of the depressive illness. DHEW Publication 70-9053, Washington, D.C., 1972, pp 147-170.

(67) Perlow, M.I., Sassin, J.F., Boyar, R., Hellmann, L., Weitzman, E.D.: Release of human growth hormone, and luteinizing hormone in response to L-dihydroxyphenylanine (L-Dopa) in normal man. Diseases Nerv. Syst. 33: 12: 804-810, 1972.

(68) Pimstone, B.L., Wittman, W., Hansen, J.D.L., Murray, P.: Growth hormone and Kwashionkor. Lancet 2: 779-780, 1966.

(69) Powell, G.F. Brasch, J.A. Raiti, S., et al: Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. N. Eng. J. Med. 276: 1279-1283, 1967.

(70) Randrup, A., Munkvad, J.: Role of catecholamines in the amphetamine excitatory response. Nature 211: 540-542, 1966.

(71) Randrup, A., Munkvad, J.: Amphetamines and related compounds: 695 New York, 1970.

(72) Randrup, A., Munkvad, J.: Evidence indicated an association between schizophrenia and dopaminergi hyperactivity in the brain. Acta. physiol. Scand. 367: 1-49, 1971.

(73) Rees, L., Butler, P.W., Goshing, C. et al: Adrenergic blockade and the cortico-steroid and growth hormone responses to methylamphetamine. Nature 228: 565-566, 1970.

) Reichlin, S.: Hypothalamic control of growth hormone secretion and the response to stress, in Michel, R.P. (ed) Endocrinology and human behavior, New York, Oxford University Press: 256-282, 1968.

) Roth, S., Glick,S.M., Yalow, R.S., Berson, S.A.: Secretion of human growth hormone: physiologic and experimental modification metabolism 12: 577-579,1963.

) Roth, S., Glick,S.M., Cuatrecasas, P., Hollander, C.A.: Acromegaly and other disorders of growth hormone secretion. Ann. Internal Med. 66: 760-788, 1967.

) Roth, S., Glick,S.M., Yalow, R.S., Berson, S.A.: Hypoglycemia: a potent stimulus to secretion of growth hormone. Science 140: 987-988, 1963.

) Rutledge, C., Azarro, A.I., Ziance, R.L.: Dissociation of amphetamine induced release of norepinephrine from inhibition of neuronal uptake in isolated brain tissue. In E.U. Usdin and S.H. Snyder (eds): Frontiers in Catecholamine Research, Pergamon Press, New York, 973-975, 1973.

) Sachar, E.J., Coppen, A.: Biological aspects of affective psychoses, in Gaull, G.(ed): Biology of Brain Dysfunction. New York. Plenum Press, 1975, pp 215-245..

) Sachar, E.J., Altman, N., Gruen, P.H., et al: Human growth hormone response to Levodopa: Relation to menopause, depression and plasma dopa concentration. Arch. Gen. Psychiatry 32: 502-503, 1975.

) Sachar, E.J., Finkelstein, J., Hellman, L.: Growth hormone responses in depressive illness: Response to insulin tolerance test. Arch. Gen. Psychiatry 24: 263-269, 1971.

(82) Sachar, E.J., Roffwar, H.P. Gruen, P.H. et al: Neuroendocrine studies of depressive illness. Paper for the Anna-Monika Award, Munich, 1975.

(83) Sachar, E.J., Frantz, A., Altman, N., Sassin, J.: Growth hormone prolactin in unipolar and bipolar depressed patients: Responses to hypoglycemia and L-Dopa. Am. J. Psychiatry 130: 1362-1367,197

(84) Sachar, E.J., Mushrush, G., Perlow, M., Weitzmann, E. Sassin, J.: Growth hormone responses to L-Dopa in depressed patients. Science 178: 1304-1305, 1972.

(85) Schildkraut, J.J.: Norepinephrine metabolites as biochemical criteria for classifying depressive disorders and predicting response to treatment - preliminary finding. Amer. J. Psychiat. 130: 695-699, 1973.

(86) Schildkraut, J.J.: Neuropharmacology of affective disorders. Ann Rev. Pharmacol. 13: 427-454, 1973.

(87) Schildkrut, R., Chandra, O., Osswald, M. et al: Growth hormone release during sleep and with thermal stimulation in depressed patients. Neuropsychobiolog 70-79, 1975.

(88) Sandberg, H., Roman,L., Zavodnick, J., Kupers, N.: The effect of smoking on serum somatotropin, immunoreactive insulin and blood glucose levels of young adult males. J. Pharmacol. Exp. Ther.184: 787-791, 1973.

(89) Sassin, J.F., Parker, D.C., Johnson, L.C., Rossman, L.G., Mace, J.W., Gotlin R.W.: Effects of slow wave sleep deprivatio on human growth hormone release in sleep: preliminary study. Life Sciences 8: 1299-1307, 1969.

Shagass, C., Naiman, J., Mihalik, J.: An objective test which differentiates between neurotic and psychotic depressions. Arch. Neurol. and Psychiat. 75: 461-467, 1956.

Schalch, D.S.: The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man. J. Lab. Clin. Med. 69: 256, 1967.

Smythies, J.R.: Proc. Am. Psychopath. Ass. (in the press).

Snyder, S.: Amphetamine psychosis: A "model" schizophrenia mediated by catecholamines. Amer. J. Psychiatry 130: 61-67, 1973.

Stevens, J.R.: An anatomy of schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 29: 177-189, 1973.

Takahashi, S., Kondo, H., Yoshimura, M. et al: Growth hormone responses to administration of L-5-hydroxythryptophan in manic-depressive psychoses, in Hatotani, H. (ed): Psychoneuroendocrinology. Workshop Conf. Int. Soc. Psychoneuroendocrinology, Mieken, 1973. Basel, Karger, 1974, pp 32-38.

Takahashi, K. Takahashi, S., Honda, Y. et al: Secretion of human growth hormone during insulin coma and electroshock therapies. Folia psychiat. neurol. jap. 21: 87-91, 1967.

Takahashi, Y., Kipuis, D.M., Daughaday, W.H.: Growth hormone secretion during sleep. I. Clin. Invest. 47: 2079-2090, 1968.

Toivola, P.T.K., Gale, C.C.: Stimulation of growth hormone release by microinjection of norepinephrine into the hypothalamus of baboons. Endocrinology 90: 895-902, 1972.

(99) Vane, J. R.: The action of sympatomimetic amines on tryptamine receptors. In J.R. Vane, G.E. Wolstenholme and M. O'Connors (eds): Adrinergic Mechanisms, Churchill, London, 356-372, 1960.

(100) Vazquez, A.J., Krip, G.: Evidence for an inhibitory role for acetylcholine, catecholamines and serotonin on the cerebral cortex, in Sabelli, H.C. (ed): Chemical Modulation of Brain Function. New York, Raven Press, 1973, pp 137-159.

(101) Wegienca, C.L., Grodsky, G.M., Karam, J. H., Grasso, S.G., Forsham, P.H.: Comparison of insulin and 2-deoxy-D-glucose-induced glucopenia as stimulators of growth hormone secretion. Metabolism 16: 245, 1967.

(102) v. Werder, K., Scharz, K.: Regulation der Sekretion von Wachstumshormon beim Menschen. DMW 96, 2012-2018, 1971.

(103) v. Werder, K., Smilo, R.P., Hape, S., Forsham, P.H.: Pituitary response to stress in Cushings disease. Acta Endocr. (Kbh.) 61: 127, 1971.

(104) Yalow, R.S., Berson, S.A.: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J. Clin. Invest. 39: 1157, 1960.

(105) von Zerssen, J. Koeller, D.M. Rey, E.R.: Die Befindlichkeitsskala (B.S.) - ein einfaches Instrument zur Objektivierung im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen. Arzneimittelforschung 20: 915-918, 1

Anhang

Tabellen und Daten der Patienten.

Tabelle 1

Daten der 21 Normalpersonen

Personen	Alter	Geschlecht	Delta-HGH ng/ml[+]	Raucher (R) Nichtraucher (NR)
1	27	W	23,4	NR
2	27	W	9,4	NR
3	39	W	8,2	R
4	55	W	25,8	NR
5	41	W	4,4	R
6	49	W	2,3	NR
7	26	W	15,6	NR
8	21	W	34,0	NR
9	44	W	0,8	NR
10	28	M	25,2	R
11	26	M	10,7	R
12	29	M	11,9	NR
13	25	M	12,4	NR
14	27	M	7,0	NR
15	50	M	2,8	R
16	46	M	13,0	NR
17	44	M	5,3	R
18	64	M	27,3	NR
19	49	M	3,5	R
20	21	M	0,0	R
21	46	M	0,0	R
Mittelwert ±	37,2 ±		11,5 ±	
Standard-Abweichung	12,6[++]		10,1	

[+]Delta-HGH = maximaler HGH Spiegel nach Amphetamininjektion minus HGH-Spiegel zur Injektionszeit in ng/ml

Patient	Alter	Geschlecht	Delta-HGH ng/ml[+]	Diagnose ICD Nr.[+++]	Psychopathologische Daten Hamilton Skala	Selbstbefindlichkeits Skala nach von Zerssen[+++]
				reaktive Depression		
1	39	W	5,2	298,0	38	48/44
2	42	W	31,0	298,0	50	49/54
3	31	M	31,4	298,0	46	54/48
4	42	W	18,6	300,4	52	49/45
5	52	W	17,5		70	52/54
6	21	M	13,8	300,4	30	29
7	33	M	39,6	300,4	58	52/53
Mittelwert	37,1 ±		22,4 ±			
±Standard-abweichung	9		12,0			
				endogene Depression		
8	48	W	3,2	296,0	58	54/52
9	55	W	3,0	296,0	58	54/52
10	59	W	6,0	296,0	60	49
11	72	W	1,6	296,0	56	53/54
12	59	M	2,1	296,0	64	56/52
13	46	W	0,0	296,2	60	48
14	42	M	3,2	296,2	20	35/35
15	47	M	0,5	296,2	50	42
16	51	M	3,1	296,2	44	53/53
Mittelwert ±	53,2 ±		2,6 ±			
Standard-Abweichung	9,2		1,7			
				bipolare Depression		
17	64	M	4,7	296,3	54	47

Zeichenerklärung zu Tabelle 2

+ siehe Tabelle 1

+++ World Health Organisation - International Classification of Diseases

++++ die beiden Werte zeigen das Ergebnis am Tag vor und nach der Untersuchung

Tabelle 3

Daten für 14 Patienten mit schizophrenem Syndrom bzw. chronischem Alkoholismus

Patient	Alter	Geschlecht	Delta-HGH[+]	Diagnose ICD Nr. [+++]
				akute und chronische Schizophrenie
1	51	W	1,1	295,3
2	26	M	13,2	295,3
3	27	M	3,4	295,3
4	29	M	17,3	295,3
5	52	M	15,2	295,3
6	42	W	0,2	295,6
7	65	W	6,9	295,6
8	47	M	12,3	295,6
Mittelwert ± Standard-Abweichung	42,4 ± 14,1		8,7 ± 6,7	
				chronischer Alkoholismus
9	55	W	0,0	303,2
10	31	M	2,5	303,2
11	39	M	28,6	303,2
12	44	M	16,9	303,2
13	52	M	0,9	303,2
14	53	M	0,4	303,2
Mittelwert ± Standard-Abweichung	45,7 ± 9,4		8,2 ± 11,9	

Zeichenerklärung

[+] siehe Tabelle 1

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Norbert Matussek, der mir freundlicherweise das Thema überließ und mich mit seinem Rat tatkräftig unterstützte.
Außerdem danke ich meinem Mann und meinen Kindern für ihr Verständnis.

Lebenslauf

Am 15. Mai 1944 wurde ich in Heidelberg als Tochter des Amtsgerichtsrats Dr. Walter Binder und seiner Ehefrau Ilse,geb. Reitlinger geboren.
1963 nach der Reifeprüfung am Staatl. Theodolinden-Gymnasium in München studierte ich in Freiburg/Brsg. Medizin und schloß 1970 das Studium mit dem Staatsexamen ab.
Während meiner Medizinalassistentzeit arbeitete ich in der Chirurg.Privatklinik Dr. Rinecker, in der II. Frauenklinik der Universität München, in der I. Medizinischen Universitätsklinik München und in der Neurochirurgischen Universitätsklinik München.
Im Januar 1972 wurde mir die Approbation erteilt.
Von 1972 bis Ende des Jahres 1973 arbeitete ich in der Neurochirurgischen Universitätsklinik in der Anästhesieabteilung und bis Juni 1974 in der Universitätskinderklinik als wissenschaftliche Assistentin.
Ab August 1974 begann ich mit den klinischen Arbeiten für meine Doktorarbeit. Dafür wurde mir ein Promotionsstipendium zuerkannt.
In der Zeit bis 1978 arbeitete ich für ein Jahr in der Suchtkrankentherapie, begann eine Lehranalyse bei einem Lehranalytiker der DGPPT und begann ebenfalls meine Ausbildung zum Psychotherapeuten am Institut für Individual-Psychologie.